FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901 N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 17 janvier 1901, à 1 heure

PAR

M. RÉTÉOSSIAN

L'ACIDE CACODYLIQUE

DANS LE

Traitement de la Tuberculose pulmonaire

Président : M. A. GAUTIER, *Professeur.*

Juges : MM. BERGER, *Professeur.*
MÉNÉTRIER, *Agrégé.*
ALBARRAN, *Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
PARIS. — 36, Rue Serpente. — PARIS
(En face la Faculté de Médecine)

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901 N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 17 janvier 1901, à 1 heure

PAR

M. RÉTÉOSSIAN

L'ACIDE CACODYLIQUE

DANS LE

Traitement de la Tuberculose pulmonaire

Président : M. A. GAUTIER, *Professeur.*

Juges : MM. BERGER, *Professeur.* MÉNÉTRIER, *Agrégé.* ALBARRAN, *Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
PARIS. — 36, Rue Serpente. — PARIS
(En face la Faculté de Médecine)

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeur-honoraire	M. POTAIN.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. N........
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	BERGER.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BRISSAUD.
Pathologie comparée et expérimentale	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	DEBOVE. JACCOUD. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses	RAYMOND
Clinique chirurgicale	TERRIER. DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	PINARD. BUDIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
ANDRÉ.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BONNAIRE.	GILLES DE LA TOURETTE.	MENÉTRIER.	VARNIER.
BROCA Auguste.	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
BROCA André.	LANGLOIS.	ROGER.	WALTHER
CHARRIN.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LEGUEU.	TEISSIER.	WURTZ.
DELBET.	LEJARS.	THIERY.	
DESGREZ.			

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans ces dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Regret éternel.

A MA MÈRE

A MON ONCLE A. KAPRIELIAN

ET A MON FRÈRE K. RÉTÉOSSIAN

Expression de vive reconnaissance.

A MON JEUNE FRÈRE A. RÉTÉOSSIAN

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GAUTIER

Membre de l'Institut, etc., etc.

AVANT-PROPOS

C'est avec une grande joie que nous saisissons l'occasion d'exprimer notre vive reconnaissance à nos maîtres de la Faculté de Paris, pour nous avoir enseigné et transmis le fruit de leurs études et de leur expérience de longues années.

Que de reconnaissance ne devons-nous pas à notre maître, Monsieur Faisans, alors médecin de l'hôpital de la Pitié. C'est sous sa bienveillante surveillance que nous avons fait nos premiers pas dans l'étude de la Clinique médicale.

Que M. le professeur Potain reçoive nos remerciements de nous avoir admis comme bénévole dans son service. Nous avons profité beaucoup de son enseignement clinique.

Nous devons à M. Quénu nos premières notions en chirurgie. Nous sommes heureux de pouvoir lui adresser nos remerciements.

MM. Moizard et Marfan, à l'hôpital des Enfants malades, MM. Tennesson et Du Castel, à l'hôpital Saint-Louis, ces maîtres dont l'autorité est bien connue, nous

ont montré les éléments essentiels des branches de la médecine générale. Nous en gardons le meilleur souvenir.

Nous adressons nos meilleurs sentiments à notre maître M Bonnaire, pour les soins et les soucis qu'il a apportés à notre enseignement obstétrical.

Nous remercions également M. le docteur Dreyfus-Brissac, qui nous a toujours accueilli avec bienveillance dans son service de l'hôpital Lariboisière et nous a permis ces temps derniers de suivre et d'étudier les malades de près. Ses conseils nous ont servi de guide précieux.

Que M. le professeur A. Gautier veuille bien agréer notre vive reconnaissance pour avoir bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

PRÉFACE

La lecture de la communication de M. le professeur A. Gautier à la Société médicale des hôpitaux, ainsi qu'à l'Académie de médecine, a réveillé en nous le désir de profiter des belles recherches de notre savant professeur, en utilisant l'emploi de la médication cacodylique dans la tuberculose en général.

Bien que nous ne puissions ajouter des idées nouvelles à celles déjà rapportées jusqu'à présent, nous nous sommes efforcé, par notre présente étude, de préciser les circonstances dans lesquelles la médication cacodylique nous a paru plus avantageusement utilisable.

Nous avons employé le cacodylate de soude dans la tuberculose locale extra-viscérale, auquel cas nous avons eu des résultats plus favorables que dans la tuberculose viscérale. Ainsi nous avons pu constater la cicatrisation parfaite dans deux cas de tuberculose cutanée faciale (après huit mois de traitement cacodylique en injections hypodermiques) ; une grande amélioration, avec régression des phénomènes locaux, dans un cas de

tumeur blanche du genou au début, dans des cas d'anémie, etc., etc. Mais le nombre de nos observations étant insuffisant, nous sommes obligé de nous contenter de citer ces faits, étant convaincu pourtant que l'acide cacodylique paraît donner plus de succès dans les cas de tuberculose locale que dans ceux de tuberculose viscérale.

Enfin, apprenant aux malades la manière de l'emploi hypodermique du cacodylate de soude, nous avons cru diminuer les difficultés pratiques de ce mode de traitement qui paraissait au premier abord difficile à appliquer dans la clientèle civile.

HISTORIQUE

Bunsen, qui venait de découvrir l'acide cacodylique en 1841, constata qu'en injectant 0 gr. 35 dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, on n'observait aucun phénomène d'empoisonnement.

De ce fait, l'acide cacodylique fut classé parmi les corps non vénéneux, opinion qui fut transmise par les ouvrages classiques.

Il resta durant 60 ans une curiosité de laboratoire.

Rabuteau, reprenant les expériences de Bunsen, sur des cobayes et des chiens, donna, en injection sous-cutanée, 0 gr. 30 d'acide cacodylique à un cobaye de 580 grammes, et 0 gr. 50 à un chien de moyenne taille sans observer d'accidents.

Les premiers essais d'emploi de l'acide cacodylique en médecine semblent dus à Schmidt, Chomge, Kurschner, en Allemagne, qui le déclarèrent à peu près inactif. Reinz l'administra à quelques malades, sans en tirer aucun profit. Il constata de la sécheresse de la bouche, de la perte d'appétit, de l'insomnie, de l'odeur

nauséabonde de l'haleine et de la sueur, il dut cesser l'emploi.

En 1894, M. Danlos, médecin de l'hôpital Saint-Louis, sur les conseils de M. le professeur A. Gautier, employa l'acide cacodylique dans le traitement des dermatoses, en remplacement de l'acide arsénieux et arséniates. Il détermina, pour ces cas spéciaux, les doses auxquelles on peut l'administrer sans troubles.

En juin 1896, M. Danlos publiait à la Société de dermatologie les résultats heureux qu'il avait obtenus de l'emploi de ce médicament dans le traitement des dermatoses.

En 1897, M. le professeur Gautier eut la pensée de l'utiliser dans le traitement des maladies consomptives.

En 1898, il possédait déjà des résultats heureux qu'il avait observés chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire. Il fit connaître ces résultats à M. le professeur Renault (de Lyon) qui l'essaya, de son côté, dans les affections consomptives et particulièrement dans la tuberculose pulmonaire; ses essais n'ont pas eu d'autre résultat que d'affirmer les constatations de M. le professeur Gautier.

Depuis, se sont multipliées les communications et les observations à ce sujet (MM. Maurice Letulle, Burlureaux, Roustant, etc.).

A la Société médicale des hôpitaux, une longue discussion, à laquelle prirent part MM. Widal,,Merklen,

Danlos, Hirtz, Rendu, Barth, Dalché, etc., aboutit aux mêmes résultats.

Actuellement, la médication cacodylique est utilisée dans beaucoup d'hôpitaux de Paris et de province, aussi bien que dans la clientèle privée.

La production des cacodylates purs, en France, est devenue courante.

HISTOIRE CHIMIQUE

Cadet, chimiste, en 1760, en distillant un mélange d'acide arsénieux et d'acétate de potasse, obtint un liquide fumant, dégageant une mauvaise odeur ; il l'appela cacodyle (odeur fétide), puis on lui donna le nom de liqueur fumante de Cadet.

La connaissance de la composition exacte de la liqueur fumante de Cadet revient à Bunsen. Il démontra que c'est un mélange de cacodyle et d'oxyde de cacodyle. Ce mélange, en s'oxydant, donne naissance à l'acide cacodylique.

Il résulte de l'oxydation et de l'hydratation d'un radical arsénié, le cacodyle.

L'acide cacodylique contient 54,35 % d'arsenic et 1 gramme correspond à 0, gr. 715 d'acide arsénieux.

Si on met en parallèle les formules chimiques de l'acide arsénique et de l'acide cacodylique :

$$O = As \begin{cases} OH \\ OH \\ OH \end{cases} \qquad\qquad O = As \begin{cases} OH \\ CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

acide arsénique — acide cacodylique

on constate, à première vue, qu'elles ne semblent différer que par le remplacement dans l'une d'elles de deux oxhydrides (OH) par deux groupements méthyles (CH^3).

La différence est cependant bien plus profonde, et les propriétés générales de l'arsenic sont complètement modifiées dans l'acide cacodylique. Les réactifs généraux de l'arsenic ne peuvent plus le déceler, il est dissimulé et a presque complètement perdu sa toxicité, c'est que l'arsenic y existe sous une forme essentiellement latente, organique.

L'acide cacodylique se présente sous l'aspect de cristaux blancs, sans odeur, d'une saveur légèrement acide. Il est soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'éther. Il est décomposable à l'air humide; il est déliquescent.

Sa fonction acide est très nette, et en se combinant avec les bases il donne naissance à divers sels. Le seul qui nous occupe actuellement, c'est le cacodylate de soude $As(CH^3)^2O^2Na$, un sel cristallisé, parfaitement blanc, inodore et absolument neutre.

La pureté chimique du cacodylate de soude est une condition absolument indispensable pour l'emploi thérapeutique, sinon on risque de produire des accidents divers, dont M. le professeur Gautier même a été la dupe.

M. le professeur Gautier indique les caractères suivants :

a) L'acide cacodylique pur est cristallisé, blanc, sans odeur, à peine acide au goût au début.

b) S'il est pur (et c'est là un de ses meilleurs caractères), 100 parties sèches doivent saturer exactement 28,99 parties de soude caustique.

c) Le cacodylate de soude ne doit pas donner de précipité par un excès d'eau de chaux mêlée d'eau de baryte (absence d'oxalates, d'arsénites, d'arséniates).

d) Le cacodylate de soude pur ne doit pas précipiter par le nitrate d'argent, ou il ne doit donner qu'un louche précipité blanchâtre dû à une trace de chlorate.

e) Il ne doit pas précipiter, après agitation, par un mélange de sel ammoniacal, d'ammoniaque et de sulfate de magnésie.

ACTION PHYSIOLOGIQUE

Le cacodylate de soude introduit dans la circulation générale se localise en partie dans la glande mastoïde, la peau, dans la glande mammaire et le tissu nerveux. Il s'élimine en majeure partie par le rein, élimination partielle et lente.

MM. J. Imbert et Badel ont montré par leurs expériences que, si on prend par voie stomacale 0 gr. 20 de sel pur (correspondant à 98 milligrammes d'arsenic métalloïdique), pendant les 24 premières heures 36 milligrammes sont éliminés par les reins, sous forme de cacodylate de soude. Dès le second jour, la quantité d'arsenic éliminé s'abaisse à 3 milligrammes, puis à 1 et 2 milligrammes par jour et cela pendant un mois.

M. le professeur Gautier a montré par ses belles recherches, que plusieurs de nos tissus sont arsénieux, la glande thyroïde, le thymus, la glande mammaire, la peau et ses annexes, quelquefois le cerveau, et que les 16 milligrammes d'arsenic qui ne sont pas éliminés dans l'expérience de MM. Imbert et Badel, sont fixés et localisés au sein de ces tissus.

C'est là, d'ailleurs, le grand avantage de l'acide cacodylique sur les autres préparations arsenicales inorganiques. D'après les recherches de M. le professeur Gautier, Selvi, Besredka, Morishima, on peut formuler de la manière suivante la transformation dans l'économie de l'arsenic minéral en arsenic organique :

a) L'arsenic minéral, à dose thérapeutique, passe toujours en grande partie dans l'économie sous forme organique et paraît se substituer au phosphore des tissus.

b) Cette transformation organique est nécessaire et paraît s'accomplir au cours d'un stade intermédiaire, stade leucocytaire.

c) L'arsenic se fixe sur le noyau des cellules des globules blancs « arsénucléines », puis peut-être sur des centres excitateurs de la nutrition.

Il semble que l'arsenic contenu dans l'acide cacodylique n'a pas besoin de passer par une phase intermédiaire, subir une métamorphose biologique spéciale au sein des leucocytes, pour se localiser dans l'intimité des tissus arsénieux.

Les expériences de M. Besredka démontrent en outre, pour l'arsenic minéral, une toxicité cent fois plus grande que pour l'arsenic assimilé, organisé, par les globules blancs.

Sous une forme organique analogue et comme elle, presque inoffensive, la médication cacodylique paraît répondre à ces desiderata.

Toxicité. — L'acide cacodylique ne paraît pas très toxique, puisque M. Danlos en a pu donner impunément pendant plusieurs semaines 0 gr. 80 par jour, dans certaines affections cutanées, par voie stomacale, et 0 gr. 40 par voie hypodermique.

Le professeur Rille de Vienne en a donné jusqu'à 1 gr. 6 pendant plusieurs jours.

M. le professeur Gautier explique de la manière suivante la cause du peu de toxicité de ce médicament. « L'arsenic existe dans ce produit sous une forme essentiellement latente, organique, qui lui enlève si bien toutes les propriétés physiques, chimiques et physiologiques des préparations arsenicales ordinaires, que les réactions caractéristiques de l'arsenic n'apparaissent que si l'on détruit complètement ce composé, et que toutes les propriétés vénéneuses, caustiques et nécrosantes des préparations habituelles d'arsenic ont entièrement disparu. »

Un médicament où l'arsenic est ainsi chimiquement et physiologiquement latent, inoffensif quand on l'injecte sous la peau et dans le péritoine, et toujours toléré aux doses thérapeutiques, ne saurait être classé à côté des autres préparations arsenicales pour lesquelles on arrive toujours assez rapidement à l'intolérance. L'arsenic est assurément présent dans les deux cas, mais sous deux formes fort spéciales vis-à-vis desquelles l'organisme réagit tout différemment.

De même que l'intolérance est exceptionnelle quand le

médicament est d'une pureté absolue et administré par voie hypodermique, la voie digestive peut produire des effets désagréables, quelquefois toxiques, tels que : bouffées de chaleur, céphalalgie, sentiments de malaise, élévation de température, douleurs épigastriques, pesanteur, anorexie, diarrhée, perte de poids, une odeur désagréable de l'haleine et de la sueur à odeur alliacée.

Ces accidents, bien étudiés par M. le professeur Gautier, sont imputables à la réduction partielle de l'acide cacodylique en oxyde de cacodyle, sous l'influence des agents réducteurs qu'il rencontre dans le tube digestif. L'acide cacodylique As $(CH^3)^2O^2H$, sous l'influence des agents réducteurs, se transforme en oxyde de cacodyle $[As(CH^3)^2]^2O$, composé toxique et volatil, doué d'une odeur alliacée, s'éliminant par la peau, le poumon et le rein, et qui produit de la fétidité de l'haleine et de la sueur.

Sang. — MM. Widal et Merklen ont montré par leurs expériences l'augmentation du nombre des globules rouges sous l'action de la médication cacodylique, sans produire de l'hyperglobulie; cette augmentation (en cas d'anémie) n'arrive jamais au chiffre normal, et reste au-dessous de lui. Chez quelques malades, l'augmentation a été tellement rapide (une demi-heure après l'injection) qu'ils se gardent de l'attribuer à une régénération globulaire ; peut-être ne s'agit-il que de déplacement globulaire.

La rate étant considérée, en général, comme un organe

destructeur des globules rouges, ils ont cherché si l'injection de cacodylate de soude chez les animaux splénectomisés, n'aménerait pas une augmentation plus grande encore du nombre des hématies. Les résultats n'ont pas été ceux que l'on aurait pu prévoir.

Dans leurs expériences, MM. Widal et Merklen n'ont pas noté de différences intéressantes dans le nombre des globules blancs après l'injection du cacodylate de soude.

Cette augmentation du nombre des globules rouges est d'autant plus marquée que le malade est plus anémique.

Reins. — A la dose thérapeutiqne et par voie sous-cutanée, l'acide cacodylique ne provoque pas l'albuminurie ; par contre l'administration par voie stomacale ou rectale peut provoquer l'odeur alliacée des urines, à cause de transformation partielle d'acide cacodylique en oxyde de cacodyle.

Nutrition. — L'acide cacodylique agit surtout sur les actes de nutrition intime. C'est un stimulant par excellence de la nutrition; il augmente l'assimilation, modère la déperdition, produit une oxydation plus parfaite des matières azotées.

M. Dalché en essayant l'acide cacodylique chez les tuberculeux a montré que l'élimination de l'urée augmente considérablement, coïncidant avec un accroissement de poids. M. Danlos dit qu'un médicament qui double l'excrétion quotidienne de l'urée est loin d'être un mé-

dicament d'épargne, mais un stimulant de nutrition.

MM. Robin et Binet faisant l'analyse du chimisme respiratoire et urinaire chez des malades soumis au cacodylate arrivent aux mêmes conclusions.

AVANTAGES DE LA MÉDICATION CACODYLIQUE

Les avantages de la médication cacodylique sur d'autres préparations d'arsenic minéral sont nombreux.

1° L'acide cacodylique contient son arsenic à l'état organique ; par ce fait même, il se localise directement au sein des tissus arsénieux, tandis que l'arsenic minéral subit dans l'organisme un stade intermédiaire, stade leucocytaire.

2° La toxicité presque nulle de l'acide cacodylique est un avantage énorme. En effet, on a pu en administrer aux doses de 0 gr. 40, 0 gr. 80, voire même, 1 gr. 6 dans le cas de Rille, de Vienne, et cela durant plusieurs jours, tandis que l'équivalent en arsenic minéral est une dose plus que toxique, mortelle.

3° Administré par voie hypodermique, l'acide cacodylique ne provoque ni intolérance, ni accoutumance, si fréquentes avec les préparations arsenicales inorganiques.

Les sujets qui ne pouvaient tolérer deux milligrammes

d'arsenic, sous forme de Liqueur de Fowler, ont pu, sans inconvénient, supporter la médication cacodylique à la dose thérapeutique pendant longtemps.

4° L'usage hypodermique continué, même des années, ne provoque ni altération rénale, ni congestion hépatique ou splénique, ni arsenicisme sous aucune de ses formes.

5° Le seul inconvénient qu'il puisse présenter, c'est peut-être l'administration en injection hypodermique, peu pratique pour la clientèle civile; mais devant les conséquences désagréables, voire même les petits accidents causés par l'administration stomacale ou rectale, ce petit inconvénient, ou pour mieux dire, la difficulté pratique, s'efface et la voie hypodermique reste un procédé de choix. D'ailleurs nous avons cherché à apprendre aux malades à se faire les injections et de la sorte, nous avons pu, dans tous les cas, éviter la difficulté pratique de cette méthode.

En résumé, avec l'acide cacodylique à doses modérées, tous les inconvénients de la méthode arsenicale habituelle disparaissent, et l'arsenic désormais maniable sous cette forme latente, organique, devient un médicament d'une puissance surprenante, applicable dans les conditions les plus inattendues.

MODE D'EMPLOI

Le cacodylate de soude a été employé au début, par M. Gautier lui-même, par voie stomacale, soit en pilules, soit en solution dans de l'eau ou du lait ; plus tard on l'a administré par voie rectale, sous forme de lavement.

M. le professeur A. Gautier, frappé des inconvénients de ces procédés d'administration, chercha et préconisa la voie sous-cutanée, qui est généralement adoptée aujourd'hui.

Il montra en effet à la Société médicale des hôpitaux, que le mode d'administration par voie digestive diffère beaucoup de l'administration par voie hypodermique.

« Donner le cacodylate en pilules par la bouche, ou même en injection rectale, c'est déformer ce traitement, et le rendre plus ou moins inactif, quelquefois même nuisible.

« Deux fois déjà, à l'Académie de médecine, j'ai pris la parole pour faire remarquer que rien n'est plus inoffensif que l'acide cacodylique quand il est injecté sous

la peau, mais que rien aussi n'est plus instable que lui, et plus facile à transformer partiellement en un produit extrêmement vénéneux, quand il pénètre par le conduit gastro-intestinal. Là l'acide cacodylique trouve des matières réductrices en abondance qui le changent partiellement en oxyde de cacodyle et autres dérivés analogues, tous toxiques, qui ont une odeur d'ail intense, très désagréable, fatigante, que prennent la peau, l'haleine, les urines des individus ainsi traités, et dont ils sont littéralement imprégnés. »

La voie rectale moins mauvaise que la précédente n'évite pas absolument les petits accidents dus à la réduction partielle de l'acide cacodylique, et provoque en plus des sécrétions glaireuses et de la rectite.

Mais ce qui est plus grave, c'est l'action sur les reins qui peut congestionner et diminuer leur perméabilité quand on l'administre par voie digestive. C'est ce qui est arrivé à M. le professeur Teissier (de Lyon). « Plusieurs de mes malades de l'Hôtel-Dieu qui avaient des urines normales avant la mise en observation, ont eu de l'albuminurie (transitoire, je le veux bien), après le traitement par les injections rectales à doses modérées (0 gr. 01 à 0 gr. 015 de cacodylate de soude par jour). D'autre part, une de mes clientes que je soigne depuis dix ans pour une maladie de Basedow fruste, et qui n'avait jamais eu d'albumine, sous l'influence de la première quinzaine du traitement par le cacodylate (en injections rectales toujours), a eu une forte proportion

d'albumine, qui a disparu d'ailleurs avec la cessation du médicament. »

M. le professeur Hayem aussi est partisan exclusif de l'administration du cacodylate de soude par voie hypodermique. « Je n'ai pas voulu, dit-il, administrer cette substance par l'estomac qui doit toujours être ménagé, mais en raison des difficultés pratiques qu'on rencontre dans l'emploi soutenu des injections hypodermiques, j'ai tout d'abord prescrit des lavements de cacodylate. L'introduction rectale de ce médicament étant suivie d'effets désagréables, dont M. A. Gautier nous a indiqué l'origine, je n'emploie plus depuis quelque temps que les injections sous-cutanées et je crois qu'il nous faudra adopter cette méthode, malgré les inconvénients qu'elle présente pratiquement lorsqu'il s'agit d'une cure de longue haleine. »

M. le professeur Grasset a soutenu que la voie digestive, pour l'administration du cacodylate de soude, n'était pas à dédaigner, au contraire la voie hypodermique serait peu pratique, pour lui l'injection hypodermique était un mode rare d'application thérapeutique.

« Je considère, pour ma part, dit-il, prématurée cette condamnation de l'administration du cacodylate par la voie digestive. Le plus souvent, je l'ai administré par la bouche ou par le rectum : je puis le dire très nettement, l'intolérance a été l'exception. Aucun de mes malades n'a présenté d'odeur alliacée. Chez une jeune fille qui a pris du cacodylate durant tout l'hiver, la mère a constaté

que l'haleine de la malade était devenue désagréable ; mais la jeune fille elle-même ne s'en est pas doutée. Un jeune homme, étudiant en médecine, s'observant et s'analysant à dessein, a éprouvé un goût fade peu agréable, mais nullement l'odeur de l'ail, qu'il connaît très bien, et que, d'ailleurs, il ne peut pas supporter. » M. Grasset attribue ses succès à l'intermittence des injections, et à la dose faible à laquelle il les administre ; mais, chose curieuse, la jeune fille et le jeune homme en question ont présenté une odeur désagréable d'haleine, de sorte que les exemples qu'il indique ne sont pas aussi absolus que ses conclusions.

M. Dalché a ordonné le cacodylate de soude en pilules. Il a choisi des hommes dont les urines ne contenaient pas même de traces d'albumine, ni de sucre, dont les fonctions rénales paraissaient respectées, dont les voies digestives et le foie semblaient en bon état. Il n'a pas eu, avec ces précautions, de phénomènes d'intolérance. Certains sujets ont accusé quelques douleurs gastriques accompagnées d'une diminution de l'appétit, mais ces phénomènes momentanés ne se sont pas accentués d'une manière bien vive ; de même, chez un très petit nombre, s'est manifestée une odeur alliacée de l'haleine.

Cependant, M. Dalché, malgré ses résultats satisfaisants, admet la voie hypodermique comme étant la meilleure voie d'administration du cacodylate de soude.

D'ailleurs, M. Danlos n'a-t-il pas administré sans

inconvénient des doses considérables de cacodylate de soude par la bouche ?

Quoi qu'il en soit, il est prouvé aujourd'hui par la science que l'acide cacodylique administré par la voie stomacale, ou par voie rectale, est susceptible de transformation partielle en un composé toxique et volatil, que cette réduction est souvent inévitable chez des sujets dont le foie fonctionne mal. D'un autre côté la parfaite innocuité de la voie hypodermique fait que l'administration du cacodylate par la peau est infiniment préférable et supérieure aux autres modes, du moins dans les hôpitaux.

M. le professeur Gautier donne la formule suivante pour l'injection hypodermique :

Cacodylate de soude..	6 gr. 4
Alcool phéniqué.....	10 gouttes
Eau distillée.........	100 grammes

Porter un instant à l'ébullition, rétablir les 100 centimètres cubes et verser dans un flacon stérilisé ; chaque centimètre cube représente 5 centigrammes d'acide cacodylique pur.

Suspendre le médicament en cas d'accidents d'intolérance, et chez la femme aux périodes menstruelles : tendance aux congestions, hémorrhagies, hémoptysies.

Employer une dose de 5, 10 centigrammes ; il ne paraît pas utile de dépasser cette dose. On procède par

étapes : 8 à 10 jours d'injections et 8 à 10 jours de repos.

Si on était obligé de renoncer à la voie hypodermique, on doit choisir de préférence la voie rectale en surveillant le malade de près : la voie stomacale même peut être utilisée, mais il vaut mieux ne pas y avoir recours.

ACTION THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES TUBERCULEUX

L'acide cacodylique par sa propriété d'excitateur de nutrition agit très avantageusement chez les tuberculeux, quand il réussit. Le résultat le plus frappant est le bon fonctionnement de l'acte de nutrition, se traduisant à nous par une amélioration d'appétit, augmentation du poids, relèvement des forces et bon état général, rétablissement des fonctions menstruelles chez la femme.

Nous savons en effet que le traitement des tuberculeux doit viser deux points essentiels :

1° Modifier le terrain créé par l'hérédité ou acquis.

2° Attaquer le bacille.

Tout médicament, pour être complet, doit satisfaire ces deux besoins. Dans l'état actuel des connaissances médicales, l'existence d'un médicament aussi parfait, pour agir au point de vue dynamique et au point de vue vue spécifique, est encore à rechercher.

Tous les médicaments préconisés contre la tuberculose agissent soit sur l'un, soit sur l'autre de ces deux

facteurs. Nous pouvons et devons citer en tête, le traitement hygiéno-diététique, comme modificateur du terrain, moyen indispensable pour obtenir un bon résultat. L'association de l'acide cacodylique au trépied du traitement de la tuberculose (suralimentation, cure d'air, cure de repos) paraît donner d'excellents résultats.

Si nous consultons M. le professeur Grancher, nous voyons qu'il demande à l'organisme l'élément nécessaire de la guérison. « Le processus de guérison ne peut s'accomplir que si l'organisme tient en réserve des forces supplémentaires, toute cicatrice étant un travail de formation qui suppose une activité cellulaire exagérée et l'emploi de matériaux empruntés au sang ou à la lymphe. Et comment un organisme déjà miné pourra-t-il se défendre et fournir les matériaux d'une coque cicatricielle, quand déjà chacun des éléments histologiques est réduit à un minimum de vitalité incapable de le maintenir en l'état physiologique? Il faut donc, quelle que soit la thérapeutique mise en action, que la nutrition normale des cellules soit réalisée et même dépassée, puisque les cellules ont à pourvoir à une végétation conjonctive réparatrice. »

Il semble que la médication cacodylique agissant sur le noyau des cellules, activant leur vitalité, leur reproduction, leur rajeunissement, associée au traitement hygiéno-diététique, pourrait remplir les exigences thérapeutiques de la tuberculose.

En augmentant ainsi la vitalité et la résistance de l'or-

ganisme, nous aurons indirectement agi sur le bacille de la tuberculose.

Tandis que l'état général s'améliore, la lésion pulmonaire reste peu sensible à l'action du cacodylate ; chez certains sujets elle continue à progresser dans son processus pathologique, chez d'autres, elle reste stationnaire, et chez un petit nombre de sujets on constate la disparition progressive des signes humides.

Nous devons ajouter que le cacodylate n'influence nullement le bacille.

Les premières observations, dues à M. le professeur Gautier, montrent d'une manière évidente l'influence favorable de la médication cacodylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Dans sa communication à l'Académie de médecine à la séance du 6 juin 1899, il présente l'histoire d'une jeune fille de 19 ans, atteinte d'un début de tuberculose au sommet gauche. Il essaie d'abord la créosote, l'état ne s'amende pas. Il recourt au cacodylate de soude par la bouche, à la dose de 2 à 5 centigrammes par jour, suralimentation, et 6 mois après il constate la disparition des râles du sommet, l'augmentation de près de 9 kilogrammes du poids du corps, un état de santé si satisfaisant qu'elle s'est mariée et se porte parfaitement.

Sa seconde observation concerne l'histoire d'une jeune femme de sa famille qui présente une rudesse respiratoire et des râles au sommet gauche paraissant l'intéresserjusqu'au tiers de sa hauteur (1897); après avoir

vainement essayé la créosote, voyant l'état de la malade s'aggraver, et la lésion progresser (des râles caverneux sous la clavicule gauche, sommet droit attaqué), il recourt à l'injection du cacodylate de soude (1898). Douze mois après la première injection, il constate chez elle le retour complet de l'appétit, des forces, l'amélioration de l'état général.

Localement : côté droit, retour complet à l'état normal. Côté gauche, encore quelques râles humides sous l'aisselle et dans la fosse sous-scapulaire, disparition des râles caverneux siégeant à la région sous-claviculaire, remplacés par le souffle scléreux indiquant en haut et en arrière la cicatrisation du poumon. Presque plus de toux et de crachats; apparence florissante; forces suffisantes. Ce n'est pas encore la guérison complète mais la guérison en marche.

M. le professeur Gautier, pièces à l'appui, déclare avec juste raison d'ailleurs, que dans la tuberculose au deuxième degré, même fébrile, on peut attendre de ce traitement des résultats favorables, l'amélioration est lente.

M. le professeur Renault essayant la médication cacodylique, arrive aux conclusions suivantes :

Le seul remède qui, avec la nutrition intensive, le repos et le séjour à la campagne, ait semblé conduire ce malade à l'état actuel, où les lésions sont vestigiaires, la santé en somme parfaite et le poids augmenté de 15 kilogs depuis février dernier, c'est l'arsenic en injections rec-

tales, pris sous forme de cacodylate de soude dans ces derniers mois. Le malade est aussi bien guéri que puisse l'être un ancien phtisique.

C'est surtout à la période prétuberculeuse que l'acide cacodylique se montre tout puissant. Il constitue alors le véritable médicament de choix. Il est non moins indiqué dans ces cas de phtisie à début chloro-anémique, assez fréquents chez les jeunes femmes.

M. Danlos résumant les observations à lui communiquées dit : « Action inconstante mais souvent très remarquable sur l'état général, augmentation considérable des forces et de l'embonpoint : action inappréciable ou nulle sur les phénomènes stéthoscopiques. »

MM. Widal et Merklen : « Chez des tuberculeux avancés atteints de lésions ulcéreuses ou de pneumonie caséeuse, la médication cacodylique n'a pas une grande action.

« Par contre, chez les tuberculeux au début ne présentant que des lésions encore localisées, le cacodylate de soude a relevé rapidement l'appétit et les forces, et s'est montré un excellent adjuvant des divers traitements médicamenteux ou hygiéniques tentés contre la tuberculose. »

M. Hirtz : « L'appétit augmentait, le poids des malades allait en progressant, et les échanges se faisaient plus énergiquement ainsi que le prouvait l'examen des urines. »

M. Rendu : « Au total, les injections sous-cutanées du cacodylate de soude, non seulement n'ont pas fait

du mal aux malades, mais paraissent leur avoir donné un regain, au moins passager, d'appétit et de vigueur. »

M. Barth : « L'appétit s'est relevé ainsi que les forces, le poids a augmenté, l'anémie a disparu, les signes d'auscultation se sont modifiés dans un sens favorable : bref, tous ces sujets semblent avoir fait un pas très sérieux vers la guérison. »

M. le professeur Gautier nous apprend, en outre, une particularité très intéressante, concernant l'action thérapeutique de l'acide cacodylique. « J'ai depuis longtemps établi que nous nous débarrassons des toxines, causes directes des désordres morbides, par les processus généraux de l'alimentation, par les reins ou par la peau, et de l'oxydation ; je pourrais ajouter peut-être par celui de la phagocytose. La médication arsenicale, lorsqu'elle est supportée, la médication cacodylique dans tous les cas, en excitant la reproduction des globules lymphoïdes, en particulier des polynucléaires qui nous débarrassent des bactéries infectieuses et de leurs produits, aussi bien qu'en multipliant avec une rapidité prodigieuse le nombre des hématies, nous apparaît comme la méthode par excellence qui, en régularisant les oxydations, assainit et renouvelle incessamment le sang et les tissus. » Il ajoute : « L'arsenic, à dose thérapeutique, rend plus puissante la respiration, il active la vie du muscle, il rajeunit les cellules en excitant leur reproduction, ainsi que le démontrent entre autres la pratique des arsénicophages et les faits de reproduction rapide

des tissus chez les animaux soumis à l'action des faibles doses d'arsenic. Aujourd'hui, où grâce à sa forme organique, nous savons qu'il peut être localement manié et toléré par l'économie, il est appelé, pensons-nous, comme excitateur de l'assimilation et de l'hématose, à devenir un des plus puissants agents de thérapeutique. »

En résumé, le cacodylate de soude a une action thérapeutique manifeste et bien définie dans la tuberculose pulmonaire chronique. Il excite rapidement l'appétit, augmente le poids du corps, fait disparaître les sueurs nocturnes, diminue progressivement la fièvre, et améliore l'état général.

Les signes stéthoscopiques se modifient lentement dans un sens favorable, le poumon tendant vers l'état scléreux dans la tuberculose en voie de ramollissement; la toux et l'expectoration diminuent notablement.

Par l'emploi du cacodylate de soude en injection hypodermique, nous avons cru observer trois catégories de faits.

Dans une première catégorie nous pouvons classer des malades qui, malgré un état général inquiétant, présentaient des lésions pulmonaires plus ou moins avancées mais peu étendues et peu ulcéreuses. Ils ont tiré un réel profit du traitement hygiéno-diététique associé au cacodylate

Ils ont repris de l'appétit (plus ou moins lentement), leur poids augmentait d'une manière progressive et l'une

de nos malades a pu augmenter d'une manière continue et progressive, malgré l'anorexie et le peu d'aliments ingérés ; l'état général s'améliorait. Quant aux signes stéthoscopiques, disparition progressive des râles humides et dans un cas, guérison.

Dans une seconde catégorie nous pouvons classer les malades chez lesquels le résultat fut médiocre ; les malades augmentaient et diminuaient alternativement de poids sans aucun ordre, l'appétit devenait capricieux, pas ou peu de modification dans l'état général. Signes stéthoscopiques aussi variables que l'état général. Mais en aucun moment leur état ne s'est aggravé. Nous avons eu dans cette catégorie, des malades cavitaires ou non.

La troisième catégorie concerne l'insuccès du traitement ; l'état général et local continuèrent à évoluer dans un sens défavorable. Il est vrai que ces malades présentaient en même temps des localisations tuberculeuses extra-pulmonaires (localisation laryngée ou diarrhée persistante, localisation péritonéale, fistule à l'anus et d'autres localisations suppuratives), la plupart avaient la main et les doigts, type hippocratique.

Il est des malades qui se trouvent dans un état de déchéance, non pas parce qu'ils ont dans leur poumon quelques granulations ou une partie infiltrée de bacillose, mais parce qu'ils ont subi toutes sortes de fatigues, de surmenage physique ou intellectuel, de privations, mauvaise hygiène, en un mot misères physiologiques. Ces malades-là pourront avec avantage profiter de l'action

bienfaisante du traitement hygiéno-diététique associé au cacodylate de soude.

Nous ne parlons pas des candidats à la tuberculose, des sujets tuberculisables. Il est évident que le plus grand succès du traitement combiné leur est réservé.

Nous avons dans tous les cas employé l'acide cacodylique en injections hypodermiques (au début en pilules et en lavements), et depuis que nous avons préféré la voie hypodermique, nous n'avons en aucun moment observé ni accidents d'aucune sorte, ni intolérance, ni odeur alliacée de l'haleine ou de la sueur. Dans un seul cas où nous avons cru devoir suspendre la médication, il ne s'agissait nullement d'accidents cacodyliques. Le changement brusque survenu dans l'état de la malade, et cela sans aucun motif appréciable, exigeait quelques mesures de précaution, du reste la suppression du cacodylate n'a produit aucun changement dans l'état de notre malade, pas plus que sa reprise.

OBSERVATIONS

Observation I.

Marie Louise C..., âgée de 38 ans, couturière, entre le 25 août 1900 à l'hôpital Lariboisière, salle Langle, nº 18.

Père et mère morts de la tuberculose pulmonaire à l'âge de 60 et 65 ans.

Trois frères et sœurs morts en bas âge.

Réglée à 11 ans, toujours bien réglée.

Inflammation intestinale à l'âge de 18 ans, qui a duré 8 à 9 mois. Hémoptysie au cours de cette maladie, convalescence longue.

Mariée à 30 ans, elle a eu trois enfants, dont l'aînée seule, une fille, reste vivante, et paraît bien portante. Les deux autres sont morts de la méningite tuberculeuse.

Deux avortements, le premier en 1895, avortement de 4 mois ; le second en 1897, avortement de 2 mois et demi.

Elle a très bien supporté les deux premières grossesses, suites de couches normales. Fatiguée par les avortements.

A la suite du troisième accouchement, elle garde le lit, à cause de faiblesse (1899).

Quelques jours après, une pleurésie se déclare, que l'on soigne par des vésicatoires, à partir de cette époque elle ne se rétablit guère, restant toujours maigre, fatiguée, l'appétit diminue petit à petit, elle tousse, crache. Elle traîne ainsi jusqu'au mois

de janvier 1900. L'affaiblissement faisant des progrès, elle s'alite.

Le traitement durant cette période d'affaiblissement a consisté dans l'administration d'arséniate de soude sous toutes ses formes : sirop d'iodure de fer, iodo-tannique, vins généreux, et, dernièrement, des pilules de créosote, jusqu'au jour où elle se décide à entrer à l'hôpital.

(25 août). Nous la trouvons dans un état peu encourageant.

Elle est pâle, amaigrie, très fatiguée, se plaignant de douleurs thoraciques, céphalée légère, transpiration matinale, toussant, mais crachant peu, et des phénomènes inquiétants d'anorexie, d'intolérance gastrique, quelquefois de la diarrhée.

Pas de fièvre.

Examen du thorax

Percussion. —A gauche, matité dans la région sous-clavière; matité également dans les fosses sus et sous-épineuses.

A droite, matité dans la région sous-clavière, plus étendue qu'à gauche, matité dans les fosses sus et sous-épineuses.

Vibrations. — Les vibrations thoraciques ont augmenté d'intensité au niveau des régions mates, plus accentuées sous la clavicule droite.

Auscultation. —Léger souffle caverneux en dedans de la région sous-clavière droite, souffle assez limité, peu de râles sous-crépitants.

Respiration rude, presque soufflante, et expiration prolongée sous la clavicule gauche, des craquements humides.

En arrière, respiration soufflante aux sommets, plus accentuée à droite qu'à gauche, accompagnée de râles humides.

L'examen de l'appareil circulatoire ne présente rien de particulier.

Tube digestif.—Anorexie, intolérance gastrique, quelquefois diarrhée, foie indolent conserve le volume normal, rate normale.

Urine. — Normale.

En somme, on est en présence d'une malade présentant une excavation au sommet droit, un bloc pulmonaire infiltré et ramolli au sommet gauche.

Malgré son état général alarmant, elle présente peu de suppuration pulmonaire et pas de fièvre. C'est plutôt une malade fatiguée, surmenée, mal nourrie, en plus elle a contracté des troubles digestifs d'origine médicamenteuse.

Nous pensons que le repos, l'alimentation bien dirigée, l'hygiène sagement surveillée amélioreraient beaucoup son sort. Quant à l'excitation de nutrition et au réveil de l'appétit, nous l'avons demandé au cacodylate de soude en injection hypodermique.

Repos, alimentation légère, hygiène hospitalière.

Première série d'injections de 0,05 de cacodylate de soude pendant cinq jours, en injections hypodermiques.

La malade est remise au régime lacté absolu, selon son désir, elle avait du dégoût et de l'intolérance gastrique pour tous autres aliments, elle vomissait parfois le lait (quantité : trois litres par jour).

Huit à dix jours après on la met progressivement au régime mixte, et au bout de quinze jours on arrive à lui donner le régime hospitalier ordinaire, l'intolérance gastrique diminue, mais l'appétit laisse à désirer.

Deuxième série d'injections de cacodylate de soude de 0,10, en injection hypodermique.

Après deux ou trois jours de repos, reprise des injections, alternant en séries de 0,05 et de 0,10 jusqu'au 6 novembre, jour où elle quitte l'hôpital ; son état général s'est amélioré ; mais les signes stéthoscopiques *n'ont subi aucun changement.*

Elle a très bien supporté ses injections. On n'a observé chez elle, ni fétidité d'haleine, ni troubles intestinaux d'aucune

sorte, ni douleurs ou d'autres signes d'intolérance, ni saturation médicamenteuse de l'organisme.

Poids du corps.

25 août 1900	44 kil.
28 —	44.150
6 septembre	44.850
13 —	45.500
21 —	45.300
1er octobre	45.800
8 —	46.00
15 octobre	46.500
23 —	46.800
30 —	47.300
6 novembre	47.800

Malgré l'augmentation progressive et continuelle du poids (55 grammes par jour), la malade n'a recouvré l'appétit et n'a cessé de vomir que deux mois après le début du traitement (la première injection du cacodylate de soude). Actuellement, bien qu'elle ne mange pas beaucoup, elle mange de meilleur cœur, sans dégoût. Elle attend l'heure des repas. L'état général est très satisfaisant, si on le compare à l'état où elle se trouvait au moment de son entrée à l'hôpital. Elle n'a plus de diarrhée, plus de transpiration, etc.

Ainsi, une malade traitée depuis longtemps à la créosote et d'autres médicaments préconisés utiles dans la tuberculose, sans hygiène, voit son état s'aggraver de plus en plus. Le traitement hygiéno-diététique et son meilleur adjuvant, le cacodylate de soude, interviennent, et son état général s'améliore de beaucoup.

On ne peut évidemment pas préciser la part qui revient

à l'hygiène et la part qui revient au cacodylate. Mais ce qu'il y a de bien net à noter chez elle, c'est que malgré l'anorexie, l'intolérance gastrique et l'alimentation médiocre, elle a pu augmenter progressivement et continuellement de 50 grammes par jour. On pourrait se demander si le cacodylate n'a pas agi comme un agent de ralentissement ou plutôt modérateur de la dénutrition.

Observation II

Marie-Thérèse H..., fleuriste, âgée de 34 ans, entre le 4 mai 1900 à l'hôpital Lariboisière, salle Langle, se plaignant de fatigue, d'amaigrissement, de toux et de crachats hémoptoïques.

Mère morte de la tuberculose pulmonaire.

Père mort subitement à la suite d'une rupture d'anévrysme.

Deux frères et une sœur bien portants.

Réglée à l'âge de 16 ans, irrégulièrement jusqu'à 20 ans, irrégularités consistant dans la durée, dans l'intervalle, dans l'apparition (tardive) des règles, même aménorrhée durant 3 mois.

A partir de 20 ans les règles sont devenues régulières.

Traitée pour l'anémie à l'âge de 18 ans, anémie qui a duré 4 ans, elle aurait toussé à ce moment-là.

Pleurésie gauche à l'âge de 23 ans, thoracenthèse, guérison après 6 mois. Depuis elle a toujours toussé les hivers ; une toux sèche, pénible, ne crache pas. Elle a maigri un moment donné, puis repris ses forces. Jusqu'à l'âge de 32 ans elle a eu des périodes de faiblesse et d'amaigrissement, alternant avec une bonne santé, et a pu vaquer ainsi à ses occupations sans présenter d'autres phénomènes graves qu'une hémoptysie survenue à l'âge de 31 ans à la suite d'une contrariété.

En décembre 1898, à la suite d'un refroidissement, elle est prise de rhume. Quelques jours après, une grippe se déclare accompagnée de céphalée, troubles digestifs, fièvre, grippe qui dure trois mois, bien que la fièvre, la céphalée, les troubles gastro-intestinaux se soient amendés dès le neuvième jour ; son état ne s'améliore pas, elle éprouve en plus des douleurs thoraciques ; la toux, l'anorexie ne cessent pas ; l'amaigrissement fait des progrès (quinze livres en trois mois) ; son état s'améliorant, elle reprend ses occupations dans les commencements de l'année 1899.

En octobre 1899, nouvelle rechute précédée d'hémoptysie ; on lui prescrit des pilules de créosote et d'iodoforme, du gayacol en friction; malgré ce traitement l'état général s'aggrave, elle s'alite au mois de mars 1900.

Elle entre à l'hôpital le 5 mai 1900, salle Langle, hôpital Lariboisière, ayant des sueurs nocturnes, très affaiblie, anorexie, vomit rarement, elle tousse beaucoup.

Examen du thorax.

Percussion. — Matité sous les clavicules, plus étendue à gauche.

Matité dans les fosses sus et sous-épineuses des deux côtés, et submatité à la base gauche.

Vibrations. — Exagérées sous les clavicules, dans les fosses épineuses, diminuées à la base gauche.

Respiration. — Soufflante, peu de râles à droite sous la clavicule gauche.

Respiration soufflante aux deux sommets en arrière, des râles à gauche.

Respiration faible à la base gauche, paroi thoracique rétractée à ce niveau.

Appareil circulatoire. — Normal.

Appareil digestif. — Anorexie, foie, rate paraissent indemnes.

Urine. — Chargée de phosphate, pas d'albumine.

Fièvre. — Nulle.

En résumé, une malade de souche de tuberculeux, tuberculeuse elle-même, atteinte peut-être depuis l'âge de 18 ans, présentant actuellement des signes d'une caverne au sommet gauche, symphyse pleuro-pariétale gauche. Infiltration et ramollissement du sommet droit. Elle est loin d'être à la première période de la maladie.

Soumise au traitement hygiéno-cacodylique (en séries de 0,05 et de 0,10, alternativement, et 3 à 4 jours de repos entre chaque série), son état s'améliore beaucoup. Déjà 15 jours après son entrée à l'hôpital, on note chez elle le retour de l'appétit, tolérant bien les aliments jusque là rejetés ; elle quitte le lit plusieurs heures dans la journée et descend au jardin ; elle augmente de deux kilos dans un mois et demi de temps.

Au mois de juillet, on ne sait à quelle cause l'attribuer (peut-être la saison chaude), elle ne veut plus quitter son lit ni descendre au jardin, elle perd de son poids, l'appétit n'est plus aussi satisfaisant ; on ne trouve aucun changement dans les signes stéthoscopiques pouvant expliquer cette rechute de l'état général, pourtant elle présente une ascension thermique, 38°9 qui revient à la normale le lendemain ; le foie, la rate sont normaux ; pas de dyspnée, pas d'albumine.

On supprime la médication cacodylique, et malgré une surveillance active, elle passe un mauvais mois, puis en peu de jours (vers la fin de juillet), elle reprend sa gaieté habituelle, l'appétit revient, elle augmente de poids.

On recommence l'injection hypodermique de cocodylate de soude.

Il est à noter que pendant ce triste mois, elle n'a présenté aucun signe manifeste d'intolérance ou de saturation médicamenteuse, sauf l'abattement et l'anorexie qui ne peuvent pas être attribués au cacodylate de soude ; pas de douleur gastrique, ni vomissement, ni bouffée de chaleur.

D'ailleurs, jusqu'à sa sortie, elle n'a pas présenté d'odeur alliacée de l'haleine.

Elle a quitté l'hôpital le 3 novembre 1900, très améliorée, quand à l'état général, mangeant bien, se sentant assez forte, contente, joyeuse, sans diarrhée, ou vomissement, ni de sueur. Conservant encore cependant ses lésions pulmonaires, pour tant les râles très diminués.

Poids du corps.

Mai 1900	43k300
Juin	45.
Juillet	43.800
Août	46.
Septembre	48.500
Octobre	49.800
Novembre	50.

Cette malade manifestement tuberculeuse à la troisième période, a tiré du bénéfice du traitement hygiéno-cacodylique.

Observation III.

Jeune homme de 23 ans, employé de commerce, reconnu tuberculeux à la consultation de Lariboisière, est traité depuis le mois de novembre 1899 à la créosote ; hygiène, suralimentation qui ne fait qu'aggraver l'état du malade, il perd l'appétit, a des troubles digestifs, diarrhée, perd ses forces ; la toux sèche ne fait que s'accentuer.

Au mois de février 1900, nous l'avons soumis au cacodylate et à une hygiène sévère. Il en a éprouvé beaucoup de mieux.

Histoire du malade. Ernest R... Père mort tuberculeux à l'âge de 45 ans à l'hôpital de la Pitié.

Mère bien portante.

Frère cadet, présente adénopathie cervicale tuberculeuse.

Sœur bien portante.

Fluxion de poitrine à 20 ans.

Il a commencé à faire son service militaire, mais, un an après, à la suite d'une marche longue et pénible, il tombe malade, réformé pour faiblesse de constitution et bronchite bacillaire.

Il revient à Paris, reprend son ancien métier d'employé de commerce, mais il n'est plus aussi vigoureux qu'auparavant, il remarque qu'il exécute avec plus de peine qu'autrefois les travaux de son emploi ; il commence à se sentir plus faible, inapte pour certains travaux ; la faiblesse et l'amaigrissement progressent de jour en jour, il tousse le matin, l'appétit est médiocre. Son médecin lui conseille de faire un séjour à la campagne. Au mois de mai 1899 il quitte Paris, avec une provision de pilules de créosote dans sa valise, ordonnées par son médecin comme antiseptique des voies respiratoires et comme mesure prophylactique. Il passe 6 mois à la campagne, sans se préoccuper d'hygiène, mais ingérant consciencieusement ses pilules de créosote. Il revient à Paris au mois de novembre à la consultation.

Nous l'avons vu au mois de février 1900, très anémié, fatigué, amaigri, sans appétit, se plaignant de douleurs thoraciques. Il avait eu déjà depuis un an et demi cinq à six fois de l'hémoptysie ou plutôt des crachats striés qui cessèrent sans intervention médicale.

Examen du thorax.

Percussion. — Submatité à la partie interne de la région sous-clavière gauche, pas de changement appréciable à droite.

Vibrations thoraciques. — Paraissant normales partout.

Auscultation. — Inspiration rude et expiration prolongée sous la clavicule gauche (quelques craquements à la toux) ; à droite, sous la clavicule, inspiration rude et expiration prolongée sans bruits adventices.

En arrière. — Des signes suspects au sommet gauche, quel-

ques craquements à la toux tout à fait à la partie interne de la fosse sus-épineuse. Rien de bien appréciable au sommet droit.

Appareil circulatoire. — Normal.

Appareil digestif. — Anorexie, quelquefois diarrhée.

Urine. — Normale.

Température oscillant entre 37° et 38°.

Février 1900. — Injection hypodermique de cacodylate de soude, 0 gr. 05 pendant 8 jours.

Repos, 8 jours.

Reprise de l'injection à la même dose.

L'appétit a été longtemps à revenir (2 mois), mais une fois celui-ci revenu, le malade l'a conservé, même après la suppression de la médication cacodylique, pendant tout le mois de mai. Il a continué à augmenter de poids.

Le malade a voulu faire une villégiature auprès de sa tante à la campagne ; nous lui avons appris à faire lui-même des injections de cacodylate de soude, dont il a abusé d'ailleurs, sans aucun inconvénient. Convaincu du bienfait du cacodylate de soude, il s'en injecte deux seringues par jour, sans arrêt, sans repos, pendant les mois de juin et juillet.

Il revint à Paris au mois d'août avec une mine superbe, engraissé de 4 kilos pendant son séjour à la campagne ; il était très amélioré, sinon guéri, car malgré son état général florissant, il avait encore conservé les signes stéthoscopiques déjà décrits.

Poids du corps.

Février 1900	49ᵏ300
Mars	49
Avril	50
Mai	51,600
Août (retour de la campagne)	55,500
Son poids normal est entre	56-57.

Observation IV

Jeune homme de 21 ans, cartonnier, se présentait le 15 octobre 1899 à la consultation de l'hôpital Saint-Antoine, se plaignant d'indigestion, de diminution de l'appétit, de douleurs thoraciques et de toux légère.

Père, mort de la poitrine, à 35 ans.

Mère, bien portante, mais tousse.

Fils unique, il a toujours été maigre, n'a jamais eu de maladie sérieuse, sauf la coqueluche à 3 ans ; il aurait toussé pendant tout l'hiver suivant, même après la guérison de cette maladie.

Depuis deux ans, il s'enrhume facilement les hivers ; ses rhumes durent assez longtemps et tombent sur la poitrine, il tousse beaucoup à ce moment là, bien qu'il continue à vaquer à ses occupations,

Depuis deux mois, il éprouve un peu plus de fatigue que d'habitude, il est très facilement oppressé, tousse un peu le matin, mais ne crache pas, la digestion est mauvaise, appétit perdu ; voilà pourquoi il demandait une consultation.

Nous avons trouvé chez lui l'un des signes précoces de la tuberculose pulmonaire. Il éprouve intérieurement, à la partie postéro-inférieure de la poitrine, une sensation de craquement, qu'il compare au ronflement d'un chat. « Quelquefois, quand je respire fort, dit-il, je sens que ça fait *crou crou* intérieurement », et il nous montre une zone mal limitée au niveau de l'angle inférieur de l'omoplate (1).

(1) Ce signe perçu par le malade est souvent confirmé par l'auscultation, il a pour nous une grande importance au point de vue du diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. Il indique en général une pleurite, voire même une pleurésie limitée.

Si on le trouve associé à l'inspiration rude et grave du sommet, si léger et suspect que cela paraisse, on peut avoir la quasi certitude d'une tuberculose pulmonaire commençante.

Quand il existe seul, sans anomalie respiratoire du sommet, c'est encore un signe de forte présomption en faveur d'une tuberculose commençante.

Le malade aurait éprouvé la même sensation il y a trois mois, au même endroit, précédée de douleur thoracique vague et diffuse à ce niveau, comme cette fois-ci d'ailleurs.

Examen du thorax.

Percussion. — Sonorité normale.

Vibrations. — Normales.

Auscultation. — Inspiration rude, expiration prolongée sous la clavicule gauche ; en arrière, à un travers de doigt au-dessous de l'angle inférieur de l'omoplate, dans une zone limitée, on perçoit de temps en temps quelques frottements pleuraux, plus facilement perceptibles à l'inspiration profonde.

Le malade a été examiné par M. le professeur Potain, qui a trouvé la respiration saccadée.

M. Duguet qui a également examiné le malade a trouvé le sommet gauche atteint.

Examen du crachat négatif.

Appareil circulatoire. — Normal.

Appareil digestif. — Digestion difficile.

Urines. — Traces d'albumine.

Nous avons pensé de soumettre le malade au traitement cacodylique, sans changer quoique ce soit dans sa vie ordinaire.

Ainsi, pendant deux mois, il a eu, d'après la méthode ordinaire, 0,05 de cacodylate de soude en injection sous-cutanée, par série de huit jours, suivie de huit jours de repos ; il a continué à vaquer à ses occupations comme à l'ordinaire, il a suivi la même hygiène que jusqu'alors, et nous avons eu soin de lui recommander de ne rien changer dans son alimentation habituelle, sauf le vin et autres boissons alcooliques que nous avons cru de notre devoir de proscrire. Le surveillant attenti-

vement, prêt à intervenir au moment opportun, voici ce que nous avons constaté.

Après deux mois de traitement cacodylique, nous avons trouvé les signes stéthoscopiques identiques, la rudesse respiratoire pourtant plus manifeste, on ne percevait plus rien à la base ; il avait conservé son poids, tandis qu'avant le traitement il diminuait ; depuis il était resté stationnaire, c'est-à-dire oscillant autour de 46 kilos. L'appétit n'a commencé à renaître chez lui que depuis quelques jours. La réapparition des forces n'est survenue que plus tard, très peu appréciable. La digestion se fait lentement.

En somme, ce que nous observons chez lui, c'est son état général stationnaire ; tendance à l'amélioration. Tandis qu'avant le traitement cacodylique, soumis aux mêmes conditions hygiéno-diététiques, il voyait son état général s'aggraver.

Quant aux lésions pulmonaires, elles ne sont nullement influencées directement par la médication cacodylique.

Nous avons supprimé la médication cacodylique au mois de janvier, à la condition que le malade se soumettrait au traitement hygiéno-diététique sévère, sans aucune médication. Repos absolu au lit, aération autant que l'on peut l'obtenir dans la ville de Paris, et suralimentation. Malgré l'inappétence, il a pu (en se forçant) ingérer une quantité moyenne de viande de mouton crue, des œufs, de la somatose, du lait, etc., etc.

Au commencement d'avril 1900 il avait déjà augmenté de 2 kilos.

L'appétit laisse toujours à désirer. Il mange, parce qu'il faut manger pour se guérir. La belle phrase de M. Daremberg : « l'appétit vient en mangeant », vraie dans la pluralité des cas, ne fut pas applicable chez notre malade. Il est vrai qu'il se sentait plus vigoureux qu'auparavant.

Tandis que l'état général paraissait s'améliorer, la lésion pulmonaire continuait son évolution pathologique. On percevait déjà au sommet gauche quelques rares craquements à la toux.

On avait même le droit de suspecter l'état sain du sommet droit.

A partir du mois d'avril nous avons pu associer ces deux modes de traitement. Au mois de juin le malade a pu compléter son traitement par un séjour de trois mois en Suisse.

Au mois de septembre, quand nous l'avons revu pour la dernière fois et examiné soigneusement, nous l'avons trouvé complètement guéri. Plusieurs de nos maîtres n'ont constaté chez lui que les vestiges d'une tuberculose guérie au sommet gauche, tandis que le sommet droit n'a pas été suspecté du tout.

Observation V.

Le nommé Charles T... entre le 22 juin 1900, à l'hôpital Lariboisière, salle Rabelais, lit n° 27.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à 56 ans à la suite d'une opération du cancer du sein.

Père mort à 56 ans, gravelleux.

Des frères rhumatisants.

Antécédents personnels. — Adénopathies cervicales tuberculeuses. Pendant sa jeunesse, suppuration et cicatrices consécutives, sans récidive. On voit actuellement des traces de cicatrices fibreuses à la région cervicale.

Rougeole à 14 ans.

Réformé du service militaire pour faiblesse de constitution.

Marié deux fois ; sa première femme est morte de péritonite tuberculeuse à 26 ans ; la seconde tousse, elle aurait eu de l'hémoptysie.

En 1896, soigné pour une bronchite qui a duré assez longtemps, il en serait complètement guéri.

Depuis cette époque, il entre à l'hôpital tous les hivers, pendant un mois ou deux, gêné par des douleurs thoraciques, par une toux légère et de la fatigue. Puis il en sort éprouvant une amélioration qu'il appelle guérison.

Il est entré en mai 1899 à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. Faisans, où il a été soigné comme bacillaire.

C'est pour le même motif qu'il entre à l'hôpital Lariboisière.

Etat actuel. — Etat général peu altéré. Vieilles cicatrices au niveau de la région cervicale.

Il se plaint de fatigue, de douleurs thoraciques, de diminution d'appétit, de digestion lente, d'une légère céphalée.

Examen de la poitrine.

Signes physiques.

Région sous-clavière droite. — Submatité à la percussion, vibrations normales, respiration faible et rude, expiration prolongée, pas de bruits adventices.

Partie moyenne et inferieure, côté droit en avant. — Sonorité accrue, respiration faible, expiration prolongée.

Côté droit, en arrière. Fosse sus-épineuse. — Matité absolue vibrations thoraciques exagérées, respiration abolie.

Fosse sous-épineuse. — Mêmes signes, submatité.

Base droite. — Sonorité, vibrations normales, respiration presque abolie (très faible), quelques frottements pleurétiques.

Région sous-clavière gauche. — Sonorité, vibrations thoraciques normales, respiration faible et rude.

Fosse sus-épineuse gauche. — Submatité, vibrations exagérées, respiration faible, des craquements.

Fosse sous-épineuse gauche. — Sonorité, vibrations normales, respiration faible.

Base gauche. — Normale, sauf des frottements pleurétiques.

On perçoit en plus des signes nets d'adénopathie trachéo-bronchique.

Appareil circulatoire. — Bradycardie, 56.

Appareil digestif. — Normal.

Urine. — Normale.

Diagnostic. — Tuberculose des deux sommets, forme fibreuse, symphyse pleurale totale droite. Emphysème compensatrice, adénopathie trachéo-bronchique.

Traitement. — Repos, alimentation, injection de cacodylate de soude, 0,05 par série de huit jours, repos pendant les huit jours suivants.

Le malade quitte l'hôpital, le 3 juillet, avec un état général très satisfaisant, augmenté de 3 kilog. 500 grammes, ayant très bon appétit.

Signes stéthoscopiques. — Stationnaires.

Observation VI

Jeune fille, 18 ans, travaille dans une pharmacie à faire des paquets ou d'autres ouvrages peu fatigants. Hôpital Lariboisière, salle Langle, n° 1.

Mère morte de la phtisie pulmonaire. Sœur aînée bien portante. Frère a 9 ans, chétif.

Elle tousse depuis deux ans, s'affaiblit et perd l'appétit. Hémoptysie, il y a 3 mois. Région hépatique sensible à la pression. Voie enrouée. Poids 47 kilogrammes.

Signes stéthoscopiques

Matité dans la fosse sus-épineuse droite, et à la partie interne de la région sous-clavière du même côté. Submatité (?) dans la fosse sus-épineuse gauche.

Respiration très soufflante au sommet droit en arrière, accompagnée de petits râles sous-crépitants, respiration rude dans la fosse sous-épineuse du même côté.

Respiration rude au sommet gauche en arrière.

Après deux mois de traitement.

Matité dans la fosse sus et sous-épineuse droite, et sous la clavicule.

Matité également dans la fosse sus-épineuse gauche.

Souffle caverneux et râles de même nature dans la fosse sus-épineuse droite. Respiration rude accompagnée de râles sous-crépitants dans la fosse sous-épineuse droite.

Respiration soufflante et des râles sous-crépitants au sommet gauche en arrière.

En avant respiration rude aux deux sommets. Plus quelques râles à droite, où la respiration est aussi presque soufflante.

Poids 45 kil. 600 gr. (diminué). L'appétit ne revient pas, les forces non plus, l'enrouement de la voix est plus accusé.

En somme une malade qui était peu touchée, nous l'avons soumise au cacodylate, et avons assisté à la progression de sa maladie et à une aggravation de son état général. Tousse et crache davantage.

Observation VII.

Jeune femme de 23 ans, couche dans la petite chambre de la salle Langle, accouche d'une petite fille, se trouve très affaiblie, tousse, l'appétit diminue, entre à l'hôpital, présentan des signes de l'infiltration tuberculeuse des deux sommets.

On supprime l'allaitement, on la soumet au cacodylate et à l'hygiène.

L'affaiblissement progressse de jour en jour, l'appétit reste stationnaire, c'est-à-dire fait toujours défaut, elle mange peu et à contre cœur. Le poids diminue, mais à un moment donné, elle augmente de 500 gr., nous croyons à un début d'amélioration, notre illusion n'a pas été couronnée de succès, car, peu de temps après, elle a recommencé à perdre du poids. Les signes stéthoscopiques ont évolué progressivement jusqu'à produire une caverne au sommet gauche.

Observation VIII.

Jeune fille de 16 ans, lit n° 6, hôpital Lariboisière, présente un sommet gauche suspect (respiration rude, sans râles, sans changement notable de sonorité). Elle entre à l'hôpital pour une péritonite légère, peu étendue.

La péritonite se calme et s'atténue beaucoup. Elle est traitée au cacodylate, et deux mois et demi après nous constatons une péritonite très atténuée, presque guérie, mais le sommet gauche devient nettement tuberculeux.

Ni l'appétit, ni l'état général n'ont changé, le poids oscille autour de 44 kilos.

CONCLUSIONS

I. L'acide cacodylique, par la nature organique de son arsenic, par ses propriétés qui stimulent la nutrition, constitue à cette heure, avec le traitement hygiénique, le plus puissant moyen de combattre la tuberculose pulmonaire.

II. Le traitement cacodylique (qui doit être dans tous les cas associé au traitement hygiéno-diététique) donne de très bons résultats chez les malades atteints de la tuberculose torpide, phtisie fibreuse ; chez eux le processus scléreux emporte le processus ulcératif.

III. Le traitement hygiéno-cacodylique peut réussir même à la période de caverne, et quelquefois échouer au début de l'affection.

Par conséquent le succès et le pronostic dépendent plutôt de la nature du terrain sur lequel la tuberculose évolue, de l'intégrité et du fonctionnement des autres organes, de la résistance de l'organisme, que de la période à laquelle l'affection est arrivée.

IV. L'amélioration ou la guérison du tuberculeux est très longue à obtenir, la modification des signes stéthoscopiques est encore plus lente, consistant en relèvement des forces, augmentation du poids du corps, réveil de l'appétit, amélioration de l'état général, diminution et plus tard disparition de la toux, de l'expectoration et des râles humides, en remplacement de la respiration rude, soufflante, ou du souffle plus ou moins rude, voire même cavitaire, tendance à la sclérose pulmonaire, abaissement de la température chez les malades fiévreux.

V. Si le traitement hygiéno-cacodylique ne réussit pas, il ne cause du moins aucun préjudice au malade. On peut donc l'employer dans tous les cas donnés, sauf : fièvre intense, congestion, hémoptysie, cachexie.

VI. Le cacodylate de soude doit être employé en injection hypodermique, à la dose de 0 gr.05 à 0 gr. 10. Il n'est pas utile de dépasser cette dose, bien que l'on puisse en injecter sans inconvénient 0 gr. 50.

Vu : Le Président de la Thèse
A. GAUTIER

Vu : Le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD

BIBLIOGRAPHIE

BESREDKA. — Annales de l'Institut Pasteur. 1899.

COLLET. — Quelques recherches sur l'acide cacodylique dans la tuberculose. *Thèse* de Paris, 1900.

DANLOS. — Annales de dermatologie.

DALCHÉ. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris* (23 février 1900).

GAUTIER. — *Bulletin de l'Académie de médecine.* (Séances du 6 juin, 31 octobre et 28 novembre 1899.)

GAUTIER. — Académie des sciences. (Séances du 4 décembre 1899 et du 5 février 1900.)

GAUTIER. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris.* (Séance du 2 mars 1900.)

GRANCHER. — Maladies de l'appareil respiratoire.

HAYEM. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux.* (Séance de mars 1900.)

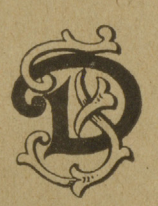
LETULLE. — *Presse médicale*, 28 avril 1900.

RENAULT. — *Bulletin de thérapeutique*, janvier 1898. *Bulletin de l'Académie de médecine.* (Séance du 30 mars 1899.)

WIDAL et MERKLEN. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris.* (Séance du 2 mars 1900.)

SANDOZ. — Etude sur l'emploi thérapeutique de l'acide cacodylique dans la tuberculose pulmonaire chronique. *Thèse* de Paris. 1900.

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)



BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE F. DEVERDUN.
